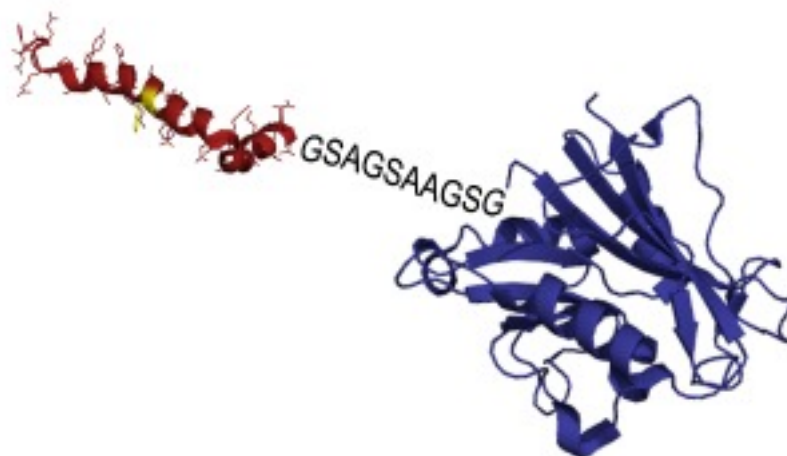


Test per estudiar proteïnes implicades en malalties neurodegeneratives

02/2011 - Medicina i Salut. Investigadors de l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina i del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular han desenvolupat i patentat un mètode amb el llevat *Saccharomyces cerevisiae* per detectar en proteïnes humanes la formació de petits grups tòxics de molècules precursors de les fibres amiloides implicades en malalties neurodegeneratives. El test permet validar també l'eficàcia de possibles compostos que desfacin o inhibeixin aquests agregats inicials, i estudiar la potencialitat terapèutica, a nivell bàsic, d'un gran nombre de molècules.



Els agregats inicials estan formats per entre dos i vint molècules. Recerques recents semblen indicar que la seva toxicitat és més elevada que la de les fibres amiloides, però el seu estudi no resulta fàcil, perquè són inestables i la seva formació és transitòria.

El mètode desenvolupat pels investigadors de la UAB permet localitzar-los i fer un seguiment del procés d'agregació de la proteïna objecte d'estudi in vivo, mitjançant tècniques de fluorescència, sense haver de recórrer a mètodes alternatius. El test permet també estudiar compostos que inhibeixin aquests agregats com un mecanisme potencialment terapèutic que eviti la formació posterior de les plaques amiloides.

El sistema de cribratge s'ha dut a terme modificant genèticament el llevat *Saccharomyces cerevisiae*, per vincular l'agregació de proteïnes humanes a la mort cel·lular. Es basa en la fusió del pèptid humà objecte d'estudi amb la variant humana d'una proteïna indispensable per a la supervivència del llevat modificat, la dihidrofolat reductasa (DHFR). L'agregació del pèptid inactiva la proteïna DHFR i acaba provocant la mort de la cèl·lula, proporcionant un sistema de detecció de molècules amb tendència a agregar i en el qual qualsevol compost que desfaci o inhibeixi aquesta agregació afavorirà la supervivència cel·lular.

Els investigadors han dut a terme la seva recerca amb el pèptid AB42 humà, principal causant de l'Alzheimer. Per validar el test han provat diversos compostos que in vitro, en estudis sobre aquesta malaltia, s'havien mostrat efectius contra la formació d'agregats inicials, de fibres amiloides o d'ambdós tipus de molècules. El sistema només s'ha mostrat eficaç amb els compostos que afecten els primers, el que el fa molt específic per a la detecció inicial del procés d'agregació. La validació del sistema s'ha fet també amb xaperones, un grup de proteïnes que augmenten la dissolució dels agregats proteics i afavoreixen la supervivència de la cèl·lula. A més de l'AB42, els investigadors també han validat l'assaig, pel que fa a la detecció dels agregats inicials, amb proteïnes humanes implicades en Parkinson i Huntington.

Segons Salvador Ventura, uns dels autors del treball, el sistema és fàcil d'utilitzar, permet treballar amb rapidesa i analitzar de manera fiable la potencial eficàcia terapèutica d'una infinitat de compostos en un primer nivell experimental. Només caldria automatitzar-lo -mitjançant plaques que permetin l'anàlisi simultani de més de cinquanta molècules per assaig- per a la recerca bàsica. Els investigadors ja l'han patentat.

Salvador Ventura

Institut de Biotecnologia i de Biomedicina "Vicent Villar Palasí"

"Linking amyloid protein aggregation and yeast survival". Morell, M., S. De Groot, N., Vendrell, J., Avilés, F.X., Ventura S. Molecular Biosystems. DOI: 10.1039/c0mb00297f.